

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-255743

(43)Date of publication of application : 21.09.1999

(51)Int.Cl.

C07D209/16  
// A61K 31/40  
A61K 31/40  
A61K 31/40  
C07M 7:00

(21)Application number : 10-073461 (71)Applicant : DAINIPPON PHARMACEUT  
CO LTD

(22)Date of filing : 06.03.1998 (72)Inventor : KATO SHIROU  
HARADA HIROSHI  
FUJII AKIHITO  
ODAI OSAMU

## (54) PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE INDOLE DERIVATIVE AND INTERMEDIATE FOR PRODUCING THE SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing the subject compound useful as an anti-diabetic agent and anti-obesity agent by reacting a specific indole compound with a specific compound.

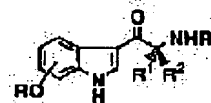
SOLUTION: This compound (X1 is e.g. hydroxy) of formula VI is obtained by reacting a compound of formula I [R is e.g. a protecting group of a phenol hydroxy group or CH<sub>2</sub>COX (X is e.g. a lower alkoxy)] with a compound of formula II (R1 and R2 are each H or a lower alkyl; R3 is a protecting group of an amino group; and Y is a halogen), reacting the obtained compound of formula III with a reducing agent, next, (i) selectively deprotecting the protecting group of the phenol hydroxy group, reacting the resultant product with a compound of formula IV (Y1 is an alcohol reactive residue; and X is e.g. a lower alkoxy) and selectively deprotecting the protecting group of the amino group or (ii) selectively deprotecting the protecting group of the amino group, reacting the obtained product with a compound of formula V (R4 is e.g. a halogen) and hydrolyzing the obtained product.



I



II



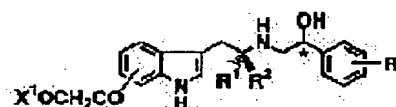
III



IV



V



VI

BEST AVAILABLE COPY

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision  
of rejection]

[Kind of final disposal of application  
other than the examiner's decision of  
rejection or application converted  
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against  
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-255743

(43)公開日 平成11年(1999)9月21日

(51)Int.Cl.<sup>8</sup>  
C 0 7 D 209/16  
// A 6 1 K 31/40  
  
C 0 7 M 7:00

識別記号  
AAU  
ACN  
ADP

F I  
C 0 7 D 209/16  
A 6 1 K 31/40

AAU  
ACN  
ADP

審査請求 未請求 請求項の数12 F D (全 13 頁)

(21)出願番号 特願平10-73461

(22)出願日 平成10年(1998)3月6日

(71)出願人 000002912

大日本製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号

(72)発明者 賀登 志朗

大阪府堺市家原寺町2丁目6番18号

(72)発明者 原田 博史

大阪府吹田市南金田1丁目8番25-703号

(72)発明者 藤井 昭仁

大阪市東淀川区小松4丁目1番2-514号

(72)発明者 小田井 修

大阪府枚方市藤田町15番8号

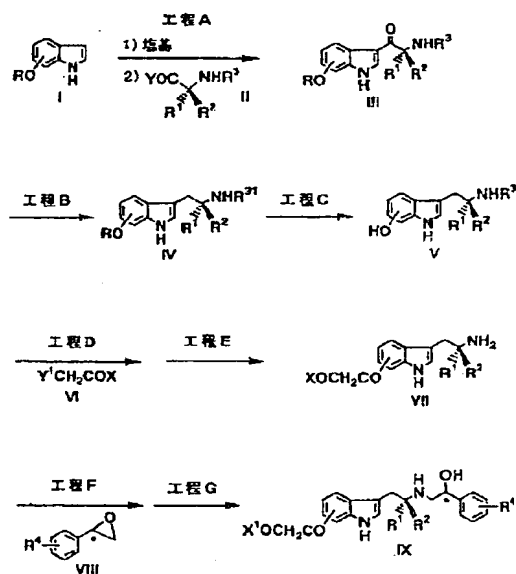
(74)代理人 弁理士 吉岡 拓之

(54)【発明の名称】 光学活性のインドール誘導体の製造方法及びその製造中間体

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 医薬として有用な光学活性のインドール誘導体の効率のよい、大量合成可能な製造方法及びその製造中間体を提供する。

【解決手段】 以下の製造工程で目的物及び中間体を得る。

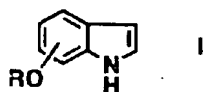


1

【特許請求の範囲】

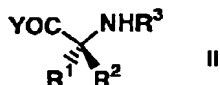
【請求項1】 下記式I

【化1】



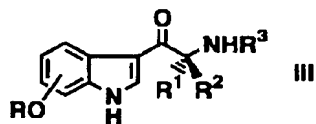
〔式中、Rはフェノール性水酸基の保護基又は $-CH_2COX$ で表される基であり、Xは低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルキル基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基又は環状アミノ基を意味する。〕で表される化合物を塩基の存在下下記式II

【化2】



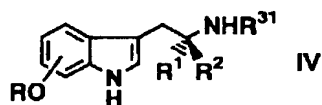
〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は水素原子又は低級アルキル基であり、 $R^3$ はアミノ基の保護基であり、Yはハロゲン原子を意味する。ただし、 $R^1$ 及び $R^2$ は少なくとも一方が低級アルキル基であり、両方が低級アルキル基である場合は互いに異なる低級アルキル基である。〕で表される化合物と反応させることにより下記式III

【化3】



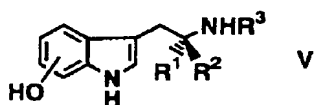
〔式中、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は前掲に同じ。〕で表される化合物を得、次いで還元剤と反応することにより下記式IV

【化4】



〔式中、 $R^{31}$ は水素原子又はアミノ基の保護基を意味し、R、 $R^1$ 及び $R^2$ は前掲に同じ。〕で表される化合物とし、次いで(i)式IVにおいてRがフェノール性水酸基の保護基であるときは(式IVにおいて $R^{31}$ が水素原子である化合物は再度アミノ基を保護した後)フェノール性水酸基の保護基を選択的に脱保護して下記式V

【化5】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は前掲に同じ。〕で表される化合物を得、次いで下記式VI

【化6】



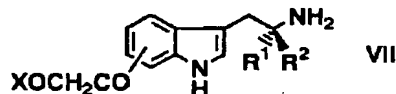
〔式中、 $Y^1$ はアルコール反応性残基を意味し、Xは前

30

2

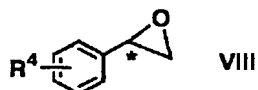
掲に同じ。〕で表される化合物を反応させた後アミノ基の保護基を選択的に脱保護することにより、(ii)式IVにおいてRが $-CH_2COX$ で表される基であり、 $R^{11}$ がアミノ基の保護基のときは当該アミノ基の保護基を選択的に脱保護することにより下記式VII

【化7】



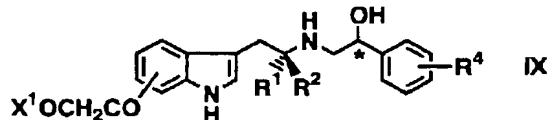
〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及びXは前掲に同じ。〕で表される化合物とし、次いで下記式VIII

【化8】



〔式中、 $R^4$ はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を意味し、記号\*はその炭素原子の立体配置がR又はSを意味する。〕で表される化合物を反応させ、必要に応じて引き続き、加水素分解するか又は酸もしくはアルカリ条件下に加水分解することの特徴とする下記式IX

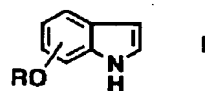
【化9】



〔式中、 $X^1$ はヒドロキシ基又は前掲のXと同じ基を意味し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 及び記号\*は前掲に同じ。〕で表される化合物又はその塩の製造方法。

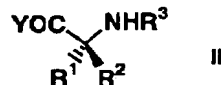
【請求項2】 下記式I

【化10】



〔式中、Rはフェノール性水酸基の保護基又は $-CH_2COX$ で表される基であり、Xは低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルキル基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基又は環状アミノ基を意味する。〕で表される化合物を塩基の存在下下記式II

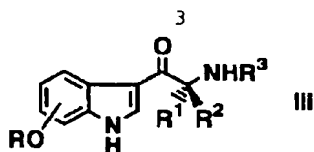
【化11】



〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は水素原子又は低級アルキル基であり、 $R^3$ はアミノ基の保護基であり、Yはハロゲン原子を意味する。ただし、 $R^1$ 及び $R^2$ は少なくとも一方が低級アルキル基であり、両方が低級アルキル基である場合は互いに異なる低級アルキル基である。〕で表される化合物と反応させることにより下記式III

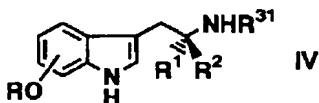
【化12】

50



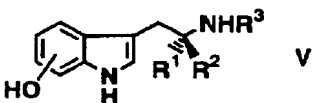
〔式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は前掲に同じ。〕で表される化合物を得、次いで還元剤と反応することにより下記式IV

〔化13〕



〔式中、R<sup>31</sup>は水素原子又はアミノ基の保護基を意味し、R、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は前掲に同じ。〕で表される化合物を得、次いで(i)式IVにおいてRがフェノール性水酸基の保護基であるときは(式IVにおいてR<sup>31</sup>が水素原子である化合物は再度アミノ基を保護した後)フェノール性水酸基の保護基を選択的に脱保護して下記式V

〔化14〕



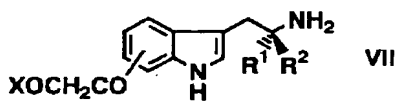
〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は前掲に同じ。〕で表される化合物とし、次いで下記式VI

〔化15〕



〔式中、Y<sup>1</sup> はアルコール反応性残基を意味し、Xは前掲に同じ。〕で表される化合物を反応させた後アミノ基の保護基を選択的に脱保護すること、(ii)式IVにおいてRが-CH<sub>2</sub>COXで表される基であり、R<sup>31</sup>がアミノ基の保護基のときはアミノ基の保護基を選択的に脱保護することの特徴とする下記式VII

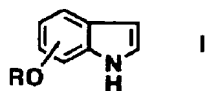
〔化16〕



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及びXは前掲に同じ。〕で表される化合物又はその酸付加塩の製造方法。

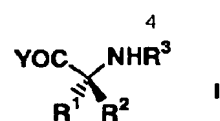
〔請求項3〕 下記式I

〔化17〕



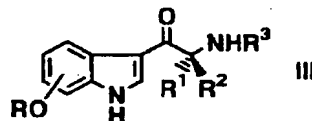
〔式中、Rはフェノール性水酸基の保護基又は-CH<sub>2</sub>COXで表される基であり、Xは低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルキル基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基又は環状アミノ基を意味する。〕で表される化合物を塩基の存在下下記式II

〔化18〕



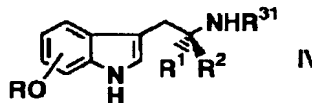
〔式中、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は水素原子又は低級アルキル基であり、R<sup>3</sup> はアミノ基の保護基であり、Yはハロゲン原子を意味する。ただし、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は少なくとも一方が低級アルキル基であり、両方が低級アルキル基である場合は互いに異なる低級アルキル基である。〕で表される化合物と反応させることにより下記式III

10 〔化19〕



〔式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は前掲に同じ。〕で表される化合物を得、次いで還元剤と反応することの特徴とする下記式IV

〔化20〕



〔式中、R<sup>31</sup>は水素原子又はアミノ基の保護基を意味し、R、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は前掲に同じ。〕で表される化合物又はその酸付加塩の製造方法。

〔請求項4〕 式Iで表される化合物がベンジルオキシインドール、インドールオキシ酢酸アミド又はインドールオキシ酢酸ジエチルアミドである請求項1〜3のいずれか一項記載の製造方法。

30 〔請求項5〕 式Iで表される化合物が7-ベンジルオキシインドール、7-インドールオキシ酢酸アミド又は7-インドールオキシ酢酸ジエチルアミドである請求項1〜4のいずれか一項記載の製造方法。

〔請求項6〕 式IVで表される化合物が(R)-3-(2-アミノプロピル)-7-ベンジルオキシインドールである請求項1〜3のいずれか一項記載の製造方法。

〔請求項7〕 式IV及び式VIIで表される化合物が(R)-3-(2-アミノプロピル)-7-インドールオキシ酢酸ジエチルアミドである請求項1〜3のいずれか一項記載の製造方法。

40 〔請求項8〕 式IXで表される化合物が(2R, 2R)-3-{2-[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-7-インドールオキシ酢酸である請求項1記載の製造方法。

〔請求項9〕 下記式IV

〔化21〕

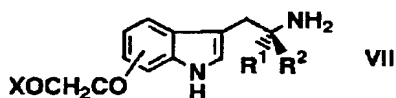


〔式中、Rはフェノール性水酸基の保護基又は $-CH_2COX$ で表される基であり、Xは低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルキル基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基又は環状アミノ基であり、 $R^1$ 及び $R^2$ は水素原子又は低級アルキル基であり、 $R^{11}$ は水素原子又はアミノ基の保護基を意味する。ただし、 $R^1$ 及び $R^2$ は少なくとも一方が低級アルキル基であり、両方が低級アルキル基である場合は互いに異なる低級アルキル基である。〕で表される化合物又はその酸付加塩。

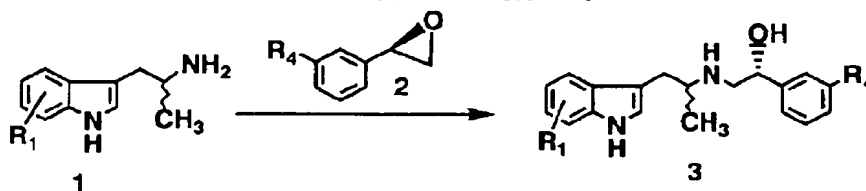
【請求項10】 式IVで表される化合物が(R)-3-(2-アミノプロピル)-7-ベンジルオキシインドールである請求項9記載の化合物又はその酸付加塩。

【請求項11】 下記式VII

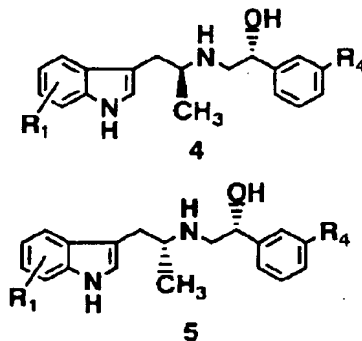
【化22】



〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は水素原子又は低級アルキル基であり、Xは低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルキル基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基又は環状アミノ基を意味する。ただし、 $R^1$ 及び $R^2$ は少なくとも一方が低級アルキル基であり、両方が低級アルキル基である場合は互いに異なる低級アルキル基である。〕で表される化合物又はその酸付加塩。



カラムクロマトグラフィー分離



【0004】しかしながら、この製造方法では光学活性体(4)又は(5)を製造するのに、ジアステレオマー混合物(3)をカラムクロマトグラフィー操作により分離する必要があり、そのためコストも高くなり工業的に実用性のある方法とは言えない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従って、カラムクロマトグラフィー操作による分離を必要とせず、効率のよい大量合成可能な光学活性のインドール誘導体の製造方法の確立が望まれていた。

\*  $R_1^1$  は少なくとも一方が低級アルキル基であり、両方が低級アルキル基である場合は互いに異なる低級アルキル基である。〕で表される化合物又はその酸付加塩。

【請求項12】 式VIIで表される化合物が(R)-3-(2-アミノプロピル)-7-インドールオキシ酢酸ジエチルアミドである請求項11記載の化合物又はその酸付加塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

10 【発明の属する技術分野】本願発明は、 $\beta_1$  アドレナリン受容体刺激作用を有し、抗糖尿病薬及び抗肥満薬として有用なインドール誘導体の不斉合成による製造方法及びその製造中間体に関する。

【0002】

【従来の技術】本願出願人は、選択性に優れた、強い $\beta_1$  アドレナリン受容体刺激作用を有し、抗糖尿病薬及び抗肥満薬として有用な新規なインドール誘導体に関して特許出願(WO96/16938号公報)しており、その明細書中には光学活性のインドール誘導体の製造方法(化23)が記載されている。

【0003】

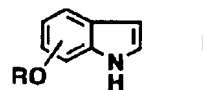
【化23】

【0006】

【課題を解決するための手段】本願発明は、不斉合成による光学活性のインドール誘導体の製造方法に関する。即ち、下記一般式I

【0007】

【化24】

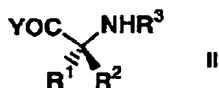


50 【0008】〔式中、Rはフェノール性水酸基の保護基

又は $-CH_2$ 、 $COX$ で表される基であり、 $X$ は低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルキル基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基又は環状アミノ基を意味する。)で表される化合物を塩基の存在下に下記一般式II

【0009】

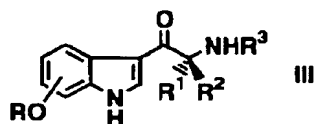
【化25】



【0010】〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は水素原子又は低級アルキル基であり、 $R^3$ はアミノ基の保護基であり、 $Y$ はハロゲン原子を意味する。ただし、 $R^1$ 及び $R^2$ は少なくとも一方が低級アルキル基であり、両方が低級アルキル基である場合は互いに異なる低級アルキル基である。〕で表される化合物と反応させることにより下記一般式III

【0011】

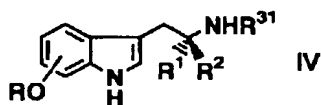
【化26】



【0012】〔式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は前掲に同じ。〕で表される化合物を得、次いで還元剤と反応することにより下記一般式IV

【0013】

【化27】

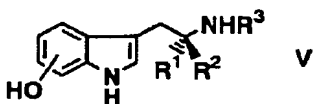


【0014】〔式中、 $R^{11}$ は水素原子又はアミノ基の保護基を意味し、 $R$ 、 $R^1$ 及び $R^2$ は前掲に同じ。〕で表される化合物を得、次いで

【0015】(i)一般式IVにおいて $R$ がフェノール性水酸基の保護基であるときは(一般式IVにおいて $R^{11}$ が水素原子である化合物は再度アミノ基を保護した後)フェノール性水酸基の保護基を選択的に脱保護して下記一般式V

【0016】

【化28】



【0017】〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は前掲に同じ。〕で表される化合物とし、次いで下記一般式VI

【0018】

【化29】 $Y^1$   $CH_2$ 、 $COX$

VI

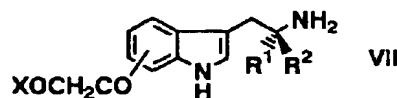
【0019】〔式中、 $Y^1$ はアルコール反応性残基を意

味し、 $X$ は前掲に同じ。〕で表される化合物を反応させた後アミノ基の保護基を選択的に脱保護することにより、

【0020】(ii)一般式IVにおいて $R$ が $-CH_2$ 、 $COX$ で表される基であり、 $R^{11}$ がアミノ基の保護基のときはアミノ基の保護基を選択的に脱保護することにより下記一般式VII

【0021】

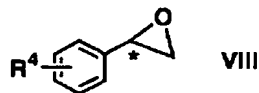
【化30】



【0022】〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $X$ は前掲に同じ。〕で表される化合物とし、次いで下記一般式VIII

【0023】

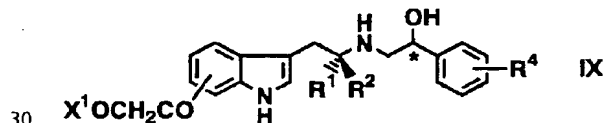
【化31】



20 【0024】〔式中、 $R^4$ はハロゲン原子を意味し、記号\*はその炭素原子の立体配置が $R$ 又は $S$ を意味する。〕で表される化合物を反応させ、必要に応じて引き続き、加水素分解するか又は酸もしくはアルカリ条件下に加水分解することにより下記一般式IX

【0025】

【化32】



【0026】〔式中、 $X^1$ はヒドロキシ基又は前掲の $X$ と同じ基を意味し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び記号\*は前掲に同じ。〕で表される化合物又はその塩を効率よく製造できることを見出した。

【0027】また、本願発明は上記製造方法における製造中間体である一般式IV及び一般式VIIで表される化合物に関する。

【0028】本願発明の製造方法により製造される一般式IXで表される化合物の塩は、生理学的に許容される塩であって、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、グルコン酸等の有機酸との塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニア、メチルアミン等の有機塩基との塩が挙げられる。

【0029】本願発明の製造方法の製造中間体である一般式IV及び一般式VIIで表される化合物の酸付加塩は、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸

等の無機酸との塩、ギ酸、酢酸、トルフルオロ酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、グルコン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

【0030】本願発明の製造方法により製造される化合物、その塩及び本願発明の製造方法の製造中間体である化合物、その酸付加塩は、水和物及び／又は溶媒和物として存在することもある。従って、このような形のものも当然本願発明により製造される化合物及び本願発明の製造中間体に包含される。

【0031】次に本願明細書における用語について以下に説明する。

【0032】「低級アルキル基」及び「低級アルキル」部分は炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を意味し、具体例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基及びイソブチル基が挙げられ、好ましくはメチル基とエチル基、さらに好ましくはメチル基である。

【0033】「低級アルコキシ基」は炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基を意味し、具体例としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基及びイソプロポキシ基が挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基及びプロポキシ基、さらに好ましくはメトキシ基とエトキシ基である。

【0034】「モノもしくはジ低級アルキルアミノ基」としては、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基及びジプロピルアミノ基が挙げられ、好ましくはメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基及びジプロピルアミノ基、さらに好ましくはジメチルアミノ基とジエチルアミノ基である。

【0035】「環状アミノ基」は5～7員環の環状アミノ基を意味し、具体例としてはピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基及びホモピペリジニル基が挙げられ、好ましくはピロリジニル基、モルホリニル基及びピペリジニル基、さらに好ましくはピロリジニル基とピペリジニル基である。

【0036】「フェノール性水酸基の保護基及びアミノ基の保護基」としては、有機合成分野で通常用いられる保護基（例えばT.W.Greene, P.G.M.Muts著「Protective Groups in Organic Synthesis」John Wiley & Sons, Inc, Second Edition, 1991, 143～170頁及び309～385頁参照）が使用され、還元的に脱離するか又は加水分解することにより容易に脱離し得る置換基を意味する。フェノール性水酸基の保護基とアミノ基の保護基の組合せは、どちらか一方の保護基を選択的に除去できるように適宜選択される。

【0037】「フェノール性水酸基の保護基」として

は、例えばメチル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、フェナシル基、アリル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、ベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、アセチル基、ビバロイル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基及びベンジルオキシカルボニル基が挙げられ、好ましくはメチル基、tert-ブチル基、ベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基及びアリル基、さらに好ましくはメチル基、ベンジル基、ジフェニルメチル基及びトリフェニルメチル基である。

【0038】「アミノ基の保護基」としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、フタルイミド基、p-トルエンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、メタンスルホニル基及びベンジル基が挙げられ、好ましくは、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、アセチル基及びトリフルオロアセチル基、さらに好ましくはtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基及び9-フルオレニルメトキシカルボニル基である。

【0039】「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

【0040】「アルコール反応性残基」としては、例えばハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ等の低級アルキルスルホニルオキシ基及びベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等のアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。

【0041】一般式Iで表される化合物の具体例としては、7-ベンジルオキシインドール、6-ベンジルオキシインドール、5-ベンジルオキシインドール、4-ベンジルオキシインドール、7-ジフェニルメトキシインドール、7-トリフェニルメトキシインドール、7-メトキシインドール、7-インドールオキシ酢酸アミド、7-インドールオキシ酢酸ジエチルアミド、7-インドールオキシ酢酸ジメチルアミド、7-インドールオキシ酢酸ジプロピルアミド及び6-インドールオキシ酢酸ジエチルアミドが挙げられる。

【0042】一般式IIで表される化合物の具体例としては、塩化(R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオニル、塩化(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオニル、臭化(R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオニル、臭化(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオニル、塩化(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロ



ビオニル、塩化(S)-2-tert-ブトキシカルボ  
ニルアミノプロピオニル、塩化(R)-2-(9-フル  
オレニルメトキシカルボニル)アミノプロピオニル、塩  
化(S)-2-(9-フルオレニルメトキシカルボニ  
ル)アミノプロピオニル、臭化(R)-2-(9-フル  
オレニルメトキシカルボニル)アミノプロピオニル、臭  
化(S)-2-(9-フルオレニルメトキシカルボニ  
ル)アミノプロピオニル、塩化(R)-2-トリフルオ  
ロアセチルアミノプロピオニル、塩化(S)-2-トリ  
フルオロアセチルアミノプロピオニル、塩化(R)-2-  
10 -ベンジルオキシカルボニルアミノブチリル、塩化  
(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノブチリ  
ル、塩化(R)-2-tert-ブトキシカルボニルア  
ミノ-2-メチルブチリル及び塩化(S)-2-ter  
t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルブチリルが  
挙げられる。

【0043】一般式IVで表される化合物の具体例として  
は、(R)-3-(2-アミノプロピル)-7-ベンジ  
ルオキシインドール、(S)-3-(2-アミノプロピ  
ル)-7-ベンジルオキシインドール、(R)-3-  
20 (2-アミノプロピル)-6-ベンジルオキシインド  
ール、(S)-3-(2-アミノプロピル)-6-ベンジ  
ルオキシインドール、(R)-3-[2-(tert-  
ブトキシカルボニル)アミノプロピル]-7-ベンジル  
オキシインドール、(S)-3-[2-(tert-ブ  
トキシカルボニル)アミノプロピル]-7-ベンジルオ  
キシインドール、(R)-3-[2-(トリフルオロア  
セチル)アミノプロピル]-7-ベンジルオキシインド  
ール、(S)-3-[2-(トリフルオロアセチル)ア  
ミノプロピル]-7-ベンジルオキシインドール、  
30 (R)-3-(2-アミノプロピル)-7-ジフェニル  
メトキシインドール、(S)-3-(2-アミノプロピ  
ル)-7-ジフェニルメトキシインドール、(R)-3-  
(2-アミノプロピル)-7-トリフェニルメトキシ  
インドール、(S)-3-(2-アミノプロピル)-7-  
トリフェニルメトキシインドール、(R)-3-(2-  
アミノプロピル)-7-メトキシインドール、(S)-  
3-(2-アミノプロピル)-7-メトキシインド  
ール、(R)-3-(2-アミノブチル)-7-ベンジル  
オキシインドール、(S)-3-(2-アミノブチル)-  
40 7-ベンジルオキシインドール、(R)-3-(2-  
アミノプロピル)-5-ベンジルオキシインドール及び  
(R)-3-(2-アミノプロピル)-4-ベンジルオ

キシインドールが挙げられる。

【0044】また、一般式IV及び一般式VIIで表される  
化合物の具体例としては、(R)-3-(2-アミノプロ  
ピル)-7-インドールオキシ酢酸ジエチルアミド、  
(S)-3-(2-アミノプロピル)-7-インドール  
オキシ酢酸ジエチルアミド、(R)-3-(2-アミノ  
プロピル)-6-インドールオキシ酢酸ジエチルアミ  
ド、(S)-3-(2-アミノプロピル)-6-インド  
ールオキシ酢酸ジエチルアミド、(R)-3-(2-ア  
ミノプロピル)-7-インドールオキシ酢酸ジメチルア  
ミド、(R)-3-(2-ベンジルオキシカルボニルア  
ミノプロピル)-7-インドールオキシ酢酸ジエチルア  
ミド、(R)-3-(2-ベンジルオキシカルボニルア  
ミノプロピル)-6-インドールオキシ酢酸ジエチルア  
ミド及び(R)-3-(2-tert-ブトキシカルボ  
ニルアミノブチル)-7-インドールオキシ酢酸ジプロ  
ピルアミドが挙げられる。

【0045】また、一般式IXで表される化合物の具体例  
としては、(2R, 2R)-3-[2-[2-(3-クロ  
ロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピ  
ル]-7-インドールオキシ酢酸、(2R, 2R)-3-  
20 [2-[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキ  
シエチルアミノ]プロピル]-7-インドールオキシ酢  
酸ジエチルアミド、(2R, 2S)-3-[2-[2-  
(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミ  
ノ]プロピル]-7-インドールオキシ酢酸、(2R,  
2S)-3-[2-[2-(3-クロロフェニル)-2-  
ヒドロキシエチルアミノ]プロピル]-7-インド  
ールオキシ酢酸ジエチルアミド、(2R, 2R)-3-  
30 [2-[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ  
エチルアミノ]プロピル]-6-インドールオキシ酢  
酸、(2R, 2S)-3-[2-[2-(3-クロロフ  
ェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル]-  
6-インドールオキシ酢酸及び(2R, 2R)-3-  
[2-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ  
エチルアミノ]プロピル]-7-インドールオキシ酢酸  
が挙げられる。

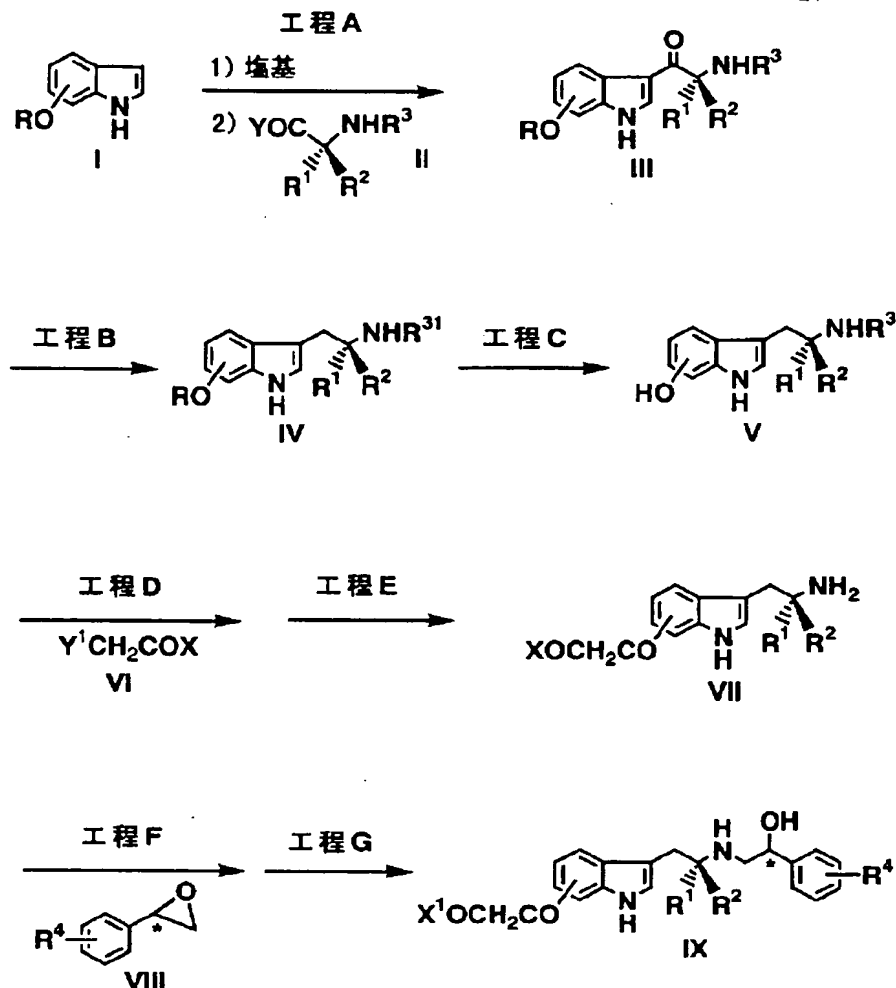
【0046】本願発明は、下記化33に示される工程に  
従って製造される一般式IXで表される化合物の不斉合成  
法及びその製造中間体に関するが、以下に製造方法につ  
いて詳しく説明する。

【0047】

【化33】

13

14



【0048】〔式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{31}$ 、 $R^4$ 、 $X$ 、 $X^1$ 、 $Y$ 及び $Y^1$ は前掲に同じ。〕

【0049】工程A：一般式IIIで表される化合物の製造

【0050】一般式IIIで表される化合物は、一般式Iで表される化合物に塩基の存在下一般式IIで表される化合物を適当な溶媒中で反応させることによって製造することができる。

【0051】塩基としては、水素化ナトリウム、金属アルコキサイド、グリニャール試薬、アルキルリチウム、ナトリウムアミド、リチウムジアルキルアミド等が挙げられる。一般にインドール誘導体を塩基の存在下、求核試薬と反応させると1位置換体と3位置換体が混じって生成する。3位置換体を優先的に得るには塩基としてグリニャール試薬が汎用されることから、本工程においてもグリニャール試薬が好ましい。

【0052】グリニャール試薬としては、塩化メチルマグネシウム、臭化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、塩化tert-ブチルマグネシウム、塩化フ

ェニルマグネシウム等が挙げられ、好ましくは臭化メチルマグネシウムである。グリニャール試薬の使用量は一般式Iの化合物に対して約1～約8倍モル量、好ましくは約2～約4倍モル量である。

【0053】反応温度は通常約 $-50^{\circ}\text{C}$ ～約 $30^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-20^{\circ}\text{C}$ ～約 $0^{\circ}\text{C}$ である。本反応は窒素やアルゴン等の不活性ガス雰囲気下に行うことが望ましい。また、本反応で塩化亜鉛、塩化アルミニウム、臭化銅等の無機試薬を添加してもよい。溶媒としては、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、クロロホルム、塩化メチレン等が挙げられ、これらの溶媒は水を含まない形で用いられる。

【0054】一般式IIで表される化合物は、アミノ基が保護された $\alpha$ -アミノ酸に適当な溶媒中塩化ホスホリル、塩化チオニル、五塩化リン、三塩化リン、三臭化リン等の無機ハロゲン化物又は塩化オキサリル、ホスゲン等の有機ハロゲン化物を反応させることにより製造することができる。ハロゲン化物の使用量は原料に対して約

1〜約5倍モル量、好ましくは約1〜約2.5倍モル量である。本反応中にN,N-ジメチルホルムアミドやヘキサメチルホスホリクトリアミドを添加してもよい。反応温度は通常約0℃〜約200℃、好ましくは約25℃〜約130℃である。溶媒としては、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン炭化水素類等が挙げられる。

【0055】工程B：一般式IVで表される化合物の製造

【0056】一般式IVで表される化合物は、一般式IIIで表される化合物を適当な溶媒中、適当な還元剤で還元することにより製造することができる。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カルシウム、ジボラン、水素化ジイソブチルアルミニウム等が挙げられ、好ましくは水素化ホウ素アルカリである。還元剤の使用量は一般式IIIの化合物に対して約2〜約6倍モル量、好ましくは約3〜約4倍モル量である。反応温度は還元剤の種類によって異なるが、通常約−80℃〜約150℃、好ましくは約25℃〜約150℃である。溶媒としては、用いる還元剤の種類によって適宜選択されるが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン、クロロホルム、塩化メチレン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、水等が挙げられる。

【0057】工程Bにおいて、一般式IVでRがフェノール性水酸基の保護基であり、R<sup>11</sup>が水素原子である化合物が得られたときは、当該化合物のアミノ基を再度保護した後次工程Cに付すことができる。

【0058】アミノ基の保護基の導入はペプチド合成分野の常法(例えば泉谷信夫著「ペプチド合成の基礎と実験」丸善、1985、16〜40頁参照)に従って行われる。例えば、一般式IVにおいてR<sup>11</sup>が水素原子である化合物と二炭酸ジtert-ブチルを適当な溶媒中、室温下反応させることによって、一般式IVにおいてR<sup>11</sup>がtert-ブトキシカルボニル基である化合物を得ることができる。

【0059】また、工程Bにおいて、一般式IVでRが−CH<sub>3</sub>、COXであり、R<sup>11</sup>がアミノ基の保護基である化合物が得られたときは当該化合物は直接工程Eに付すことができる。

【0060】また、工程Bにおいて、一般式IVでRが−CH<sub>3</sub>、COXであり、R<sup>11</sup>が水素原子である化合物が得られたときは当該化合物は一般式VIIで表される化合物と同一であり、直接工程Fに付すことができる。

【0061】工程C：一般式Vで表される化合物の製造

【0062】一般式IVにおいてR<sup>11</sup>がアミノ基の保護基であり、Rがフェノール性水酸基の保護基である化合物

のフェノール性水酸基の保護基の脱保護は、保護基の種類によって適宜選択され、還元的に脱離するか又は加水分解することにより行うことができる。

【0063】還元的脱離は加水素分解又は亜鉛末等の金属粉末を用いて行われる。

【0064】加水素分解はパラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化白金等の触媒の存在下、水素雰囲気下に行われる。反応温度は通常約20℃〜約80℃で、常圧又は加圧下で行うことができる。また、水素源としてギ酸アンモニウム、ギ酸、シクロヘキセン、ヒドラジン等を用いた接触水素移動還元でもできる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸エチル、酢酸、水等が挙げられ、それぞれ単独で又は2種以上を混合して用いられる。

【0065】また、加水分解は適当な溶媒中、酸又はアルカリ条件下で行われる。反応温度は保護基の種類によって異なるが、通常約0℃〜約150℃である。好ましくは約20℃〜約100℃である。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、アセトニトリル、水、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、それぞれ単独で又は2種以上を混合して用いられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ、ピペリジン、ピペラジン等の有機塩基等が挙げられ、酸としては、塩酸、臭素酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。

【0066】工程Dと工程E：一般式VIIで表される化合物の製造

【0067】一般式VIIで表される化合物は、一般式Vで表される化合物から工程D、Eを経て製造することができる。

【0068】(工程D)一般式Vで表される化合物と一般式VIで表される化合物を適当な溶媒中、付加反応させる。反応温度は用いる原料化合物の種類によって異なるが、通常約50℃〜約200℃である。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンが挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で又は2種以上を混合して用いられる。

【0069】本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム等の重炭酸アルカリ、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ等の無機塩基及びトリエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられる。また一般式VIにおいてY<sup>1</sup>が塩素又は臭素である化合物を用いるときは、ヨウ化ナトリ

ウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ヨウ化物及び塩化テトラ $n$ -ブチルアンモニウム等のハロゲン化テトラアルキルアンモニウムを添加すると反応は円滑に進行する。

【0070】また、本反応を利用すれば、一般式IでRが $-CH_3$ 、 $-COX$ である化合物は、ヒドロキシインドールと一般式VIで表される化合物から同様の方法で製造することができる。

【0071】(工程E)次に工程Dで製造される化合物のアミノ基の保護基を選択的に脱保護して、一般式VIIで表される化合物を製造することができる。

【0072】アミノ基の脱保護は、保護基の種類によって適宜選択され、還元的に脱離するか又は加水分解することにより行うことができる。

【0073】還元的脱離は加水素分解又は亜鉛末等の金属粉末を用いて行われる。

【0074】加水素分解はパラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化白金等の触媒の存在下、水素雰囲気下に行われる。反応温度は通常約20℃～約80℃で、常圧又は加圧下で行うことができる。また、水素源としてギ酸アンモニウム、ギ酸、シクロヘキセン、ヒドラジン等を用いた接触水素移動還元でもできる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸エチル、酢酸、水等が挙げられ、それぞれ単独で又は2種以上を混合して用いられる。

【0075】また、加水分解は適当な溶媒中、酸又はアルカリ条件下に行われる。反応温度は保護基の種類によって異なるが、通常約0℃～約150℃である。好ましくは約20℃～約100℃である。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、アセトニトリル、水、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド等が単独で、あるいは2種以上を混合して用いられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ又はビペリジン、ピペラジン等の有機塩基が挙げられ、酸としては、塩酸、臭素酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。

【0076】工程Fと工程G：一般式IXで表される化合物の製造

【0077】一般式IXで表される化合物は、一般式VIIで表される化合物から工程F又は工程F、Gを経て製造することができる。

【0078】(工程F)一般式IXで表される化合物において $X^1$ がヒドロキシ基以外の $X$ と同じ基である化合物は、一般式VIIで表される化合物と一般式VIIIで表される化合物を無溶媒又は適当な溶媒中で反応させて製造することができる。

【0079】反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約20℃～約150℃、好ましくは約25℃～約100℃である。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、アセトン、メチルエチル

ケトン等のケトン類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド及び1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンが挙げられ、これらの溶媒は単独で、あるいは2種以上を混合して用いられる。また、本反応にトリメチルシリルアセトアミド、ヒストリメチルシリルアセトアミドを添加してもよい。

【0080】また、本反応では一般式VIIで表される化合物に代えて、その酸付加塩を使用することもでき、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩及びシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩等の有機酸塩が挙げられる。本反応で酸付加塩を用いるときは塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム等の重炭酸アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ等の無機塩基及びトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 $N$ -メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられる。

【0081】(工程G)一般式IXで表される化合物において $X^1$ がヒドロキシ基である化合物は、工程Fで製造された化合物( $X$ が低級アルキル基である化合物は除く)を引き続き、適当な溶媒中で加水素分解するか又は酸もしくはアルカリ条件下で加水分解することにより製造することができる。

【0082】加水素分解はパラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化白金等の触媒の存在下、水素雰囲気下に行われる。反応温度は通常約20℃～約80℃で、常圧又は加圧下で行うことができる。また、水素源としてギ酸アンモニウム、ギ酸、シクロヘキセン、ヒドラジン等を用いた接触水素移動還元でもできる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸エチル、酢酸、水等が挙げられ、それぞれ単独で又は2種以上を混合して用いられる。

【0083】また、加水分解は適当な溶媒中、酸又はアルカリ条件下に行われる。反応温度は用いる原料化合物の種類によって異なるが、通常約0℃～約150℃である。好ましくは約20℃～約80℃である。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジオキサン、水又はこれらの混液が用いられる。酸の具体例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、 $p$ -トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリが挙げられる。

【0084】このようにして製造される一般式IXで表される化合物は常法により生理学的に許容される塩に変換することができる。例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水

素酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、グルコン酸等の有機酸との塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニア、メチルアミン等の有機塩基との塩が挙げられる。

【0085】

【発明の効果】本願発明の製造方法は、 $\beta$ 、アドレナリン受容体刺激作用を有し、抗糖尿病薬及び抗肥満薬として有用な光学活性のインドール誘導体又はその塩を効率よく大量に製造することができる。

【0086】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本願発明はこれら実施例に限定されるものではない。化合物の確認は元素分析、質量スペクトル、赤外線（IR）吸収スペクトル、水素核磁気共鳴（<sup>1</sup>H-NMR）スペクトルの解析等及び旋光度の測定により行った。また、光学純度の測定は高速液体クロマトグラフィーを用いて行った。

【0087】また、以下の実施例において記載の簡略化のために次の略号を使用することもある。

【0088】

Fmoc: 9-フルオレニルメトキシカルボニル基、

Ala: アラニン残基、

J: 結合定数、

s: 一重線、

d: 二重線、

dd: 二重の二重線、

t: 三重線、

q: 四重線、

m: 多重線、

br: ブロード。

【0089】参考例1: 7-インドールオキシ酢酸ジエチルアミドの製造

【0090】7-ヒドロキシインドール (13.3g, 100 mmol) のアセトン (100ml) 溶液に炭酸カリウム (16.6g), クロロ酢酸ジエチルアミド (16.5g, 110 mmol) 及びヨウ化カリウム (1.66g) を加え3時間加熱還流した。氷冷後不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣にクロロホルム (200ml) 及び水 (100ml) を加え攪拌した。クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にイソプロピルエーテル (100ml) を加え、析出結晶を濾取、乾燥して標記化合物 (22 g, 90%) を白色結晶として得た。融点 121 °C

【0091】<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.44 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.80 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J = 3.1 Hz, J = 2.2 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.99 (1H,

t, J = 7.9 Hz), 7.20 (1H, t, J = 2.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.49 (1H, s)。

【0092】実施例1: (R)-3-(2-アミノプロピル)-7-ベンジルオキシインドール・シュウ酸塩の製造

【0093】(第1工程) Fmoc-D-Ala-OH (23.35 g, 75 mmol), 塩化メチレン (240 ml) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (0.39 ml) の懸濁液に室温攪拌下塩化オキサリル (7 ml, 80 mmol) を滴下し、さらに1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮乾固し、Fmoc-D-Ala-Cl を含む固体を得、さらに精製することなく次の反応に用いた。

【0094】(第2工程) 市販の7-ベンジルオキシインドール (11.2 g, 50 mmol) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に、反応系内をアルゴン置換した後、氷冷攪拌下臭化メチルマグネシウム/ジエチルエーテルの3モル溶液 (50 ml, 150 mmol) を滴下した。滴下終了後室温まで昇温し、さらに1時間攪拌した。この反応液に、氷冷下第1工程で得た Fmoc-D-Ala-Cl の塩化メチレン (200 ml) 溶液を滴下した。滴下終了後室温まで昇温し、さらに1時間攪拌した。氷冷下5%塩酸 (100 ml) を加え15分間攪拌した。有機層を分取し、水洗 (100 ml) した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、7-ベンジルオキシ-3-[(2-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)アミノ)プロピオニル]インドールを含む油状物 40.05 g を得、さらに精製することなく次の反応に用いた。

【0095】(第3工程) 第2工程で得た油状物のアセトニトリル (100 ml) - 2-プロパノール (15.03 ml) の混合溶液に、室温攪拌下水素化ホウ素ナトリウム (5.67 g, 150 mmol) を少しずつ添加した後5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後メタノール (100 ml) を加えた。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残渣に酢酸エチル (250 ml) と水 (100 ml) を加え攪拌した。有機層を分取し、水洗 (100 ml) した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機物を除去した後室温攪拌下シュウ酸 (4.50 g, 50 mmol) の酢酸エチル (45 ml) 溶液を加えた。析出結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄、乾燥して標記化合物 (11.2 g, 61%) を白色結晶として得た。融点 206 ~ 208 °C

【0096】[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -46.2° (c = 1.0, N,N-ジメチルホルムアミド); <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (200 MHz, DMS O-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 1.14 (3H, d, J = 7 Hz), 2.80 (1H, d, J = 14 Hz, J = 8 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14 Hz, J = 5 Hz), 3.42 (1H, m), 5.26 (2H, s), 5.94 (4H, br), 6.75 (1H, d, J = 8 Hz), 6.92 (1H, t, J = 8 Hz), 7.11 - 7.22 (2H, m), 7.32 - 7.48 (3H, m), 7.51 - 7.62 (2H, m), 11.11 (1H, s)。

【0097】実施例2: (R)-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-7-ベンジル

## オキシインドールの製造

【0098】炭酸カリウム (28g)、水 (500ml) 及び酢酸エチル (250ml) の混合液に実施例1で製造した (R)-3-(2-アミノプロピル)-7-ベンジルオキシインドール・シュウ酸塩 (50g, 135 mmol) を加え攪拌した。次いで、氷冷攪拌下、二炭酸tert-ブチル (29.5 g, 135 mmol) を加えた後室温で3時間攪拌した。有機層を分取し、飽和食塩水 (150ml) で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にn-ヘキサン (150ml) を加えた。析出結晶を濾取、乾燥して標記化合物 (47.2 g, 92%) を白色結晶として得た。融点 94~95 °C

【0099】 $[\alpha]_D^{25} = -21.0^\circ$  (c = 1.0, メタノール);  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.11 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.83 (1H, dd, J = 14.5 Hz, J = 6.7 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 14.5 Hz, J = 5.1 Hz), 4.00 (1H, m), 4.44 (1H, m), 5.18 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.02 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.20 (1H, s), 7.24 - 7.51 (5H, m), 8.30 (1H, s). 光学純度: 98.5% ee [分析条件: カラム (CHIRALPAK AD (直径 4.6mm  $\times$  250mm : ダイセル化学工業株式会社製)), 移動相 (n-ヘキサン/2-プロパノール = 70/30), 流速 (0.8ml/分), 温度 (25°C), 検出波長 (254nm), 保持時間 (8.8 分)]

【0100】実施例3: (R)-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-7-インドールオキシ酢酸ジエチルアミドの製造

【0101】実施例2で製造した (R)-7-ベンジルオキシ-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル) インドール (10g, 26.3 mmol) のメタノール (100ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (0.5g) を氷冷攪拌下に添加し、室温常圧で水素雰囲気下に2時間水素添加した。理論量の水素を吸収後触媒を除去し、溶媒を減圧留去した。残渣にアセトン (60ml) を加え溶解した後炭酸カリウム (4.54g), クロロ酢酸ジエチルアミド (4.72g, 31.6 mmol) 及びヨウ化カリウム (0.55g) を加え、4時間加熱還流した。反応液を氷冷後不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣にクロロホルム (100ml) 及び水 (100ml) を加え攪拌した。クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にジイソプロピルエーテル (30ml) を加えた。析出結晶を濾取、乾燥して標記化合物 (10.7 g, 100%) を白色結晶として得た。融点 142 °C

【0102】 $[\alpha]_D^{25} = -26.3^\circ$  (c = 1.0, メタノール);  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.10 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.43 (9H, s), 2.83 (1H, dd, J = 14.1 Hz, J = 7.0 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 14.1 Hz, J = 5.1 Hz), 3.34 (2H, q, J = 7.1 Hz),

3.44 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.99 (1H, br), 4.45 (1H, br), 4.80 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.99 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.10 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.41 (1H, s). 光学純度: >99 % ee [分析条件: カラム (CHIRALPAK AD (直径 4.6mm  $\times$  250mm : ダイセル化学工業株式会社製)), 移動相 (n-ヘキサン/2-プロパノール = 50/50), 流速 (0.8ml/分), 温度 (25°C), 検出波長 (254nm), 保持時間 (6.6 分)]

10 【0103】実施例4: (R)-3-(2-アミノプロピル)-7-インドールオキシ酢酸ジエチルアミドの製造

【0104】実施例3で製造した (R)-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-7-インドールオキシ酢酸ジエチルアミド (12g, 29.7 mmol) のアセトニトリル (120ml) 溶液にシュウ酸 (10.71g, 119 mmol) を加え、2時間加熱還流した。氷冷後析出結晶を濾取、アセトニトリルで洗浄した。得られた結晶に10%炭酸カリウム水溶液 (50ml) 及びクロロホルム (120ml) を加え攪拌した。クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にジイソプロピルエーテル (30ml) を加えた。析出結晶を濾取、乾燥して標記化合物 (6.84g, 75%) を白色結晶として得た。融点 133 °C

20 【0105】 $[\alpha]_D^{25} = -46.3^\circ$  (c = 1.0, メタノール);  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.16 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.40-2.00 (2H, br), 2.64 (1H, dd, J = 14.1 Hz, J = 8.2 Hz), 2.86 (1H, d, J = 14.1 Hz, J = 5.0 Hz), 3.18 (1H, m), 3.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.44 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.80 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.99 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.05 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.42 (1H, s). 光学純度: >99 % ee [分析条件: カラム (CHIRALPAK AD (直径 4.6mm  $\times$  250mm : ダイセル化学工業株式会社製)), 移動相 (n-ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン = 85/15/0.8), 流速 (1.0ml/分), 温度 (25°C), 検出波長 (254nm), 保持時間 (19.9分)]

40 【0106】実施例5: (2R, 2R)-3-{2-[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-7-インドールオキシ酢酸ジエチルアミドの製造

【0107】実施例4で製造した (R)-3-(2-アミノプロピル)-7-インドールオキシ酢酸ジエチルアミド (21g, 69.2 mmol) のアセトニトリル (42ml) 溶液に (R)-3-クロロスチレンオキサライド (11.77g, 76.1 mmol) を加え、5時間加熱還流した。氷冷後ジイソプロピルエーテル (168ml) を加え、析出結晶を濾取、乾燥して標記化合物 (16.99 g, 54%) を白色結晶として得

た。一方、未反応物を含む濾液を減圧下に濃縮乾固した後、再度アセトニトリル (21ml) と (R)-3-クロロステチレンオキサイド (1.07g, 6.9 mmol) を加え、6時間加熱還流した。氷冷後イソプロピルエーテル (63ml) を加え、析出結晶を濾取、乾燥して標記化合物 (2.86 g, 9%) を得た。融点 120 ~ 121°C

【0108】 $[\alpha]_D^{25} = -69.1'$  ( $c = 1.0$ , メタノール);  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):

1.11 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz), 1.16 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.22 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.66 (1H, dd,  $J = 10$  2.2 Hz,  $J = 9.2$  Hz), 2.81 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.87 (1H, dd,  $J = 12.2$  Hz,  $J = 3.7$  Hz), 3.00 (1H, m), 3.34 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 3.43 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.54 (1H, m), 4.78 (2H, s), 6.65 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 6.98 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 6.99 (1H, s), 7.12-7.30 (4H, m), 7.34 (1H, s), 9.60 (1H, s).

【0109】実施例6: (2R, 2R)-3-〔2-〔2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ〕プロピル〕-7-インドールオキシ酢酸の製造

【0110】実施例5で製造した (2R, 2R)-3-〔2-〔2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ〕プロピル〕-7-インドールオキシ酢酸ジエチルアミド (4 g, 8.7 mmol) を水酸化カリウム (1.96g, 34.9 mmol) の50% エタノール水溶液 (32ml) に加え、3時間加熱還流した。室温放冷後酢酸 (2.3g, 38.4 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。析出結晶を濾取、乾燥して標記化合物 (3.1 g, 88%) を白色結晶として得た。融点 230 ~ 231°C

【0111】 $[\alpha]_D^{25} = -24.4'$  ( $c = 1.0$ , 1N水酸化ナトリウム水溶液);  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.93 (3H, d,  $J = 7$  Hz), 2.61 (1H, m), 2.80 - 3.22 (4H, m), 4.54 (2H, s), 4.90 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 6.76 (1H, t,  $J = 8$  Hz), 6.89 - 7.02 (2H, m), 7.28 - 7.40 (3H, m), 7.46 (1H, s), 11.01 (1H, s). 光学純度: >99% ee [分析条件: カラム (CHIRAL-AGP (直径4.0mm  $\times$  100mm: 信和化工株式会社製)), 移動相 ((20mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  + 2mM 亜硫酸水素テトラブチルアンモニウム) 水溶液 (pH7.0) / 2-プロパノール = 98/2), 流速 (0.7ml/分), 温度 (30°C), 検出波長 (220nm), 保持時間 (27.4 40 分)]

【0112】実施例7: (R)-3-(2-アミノプロピル)-7-インドールオキシ酢酸ジエチルアミド・シュウ酸塩の製造

【0113】(第1工程) Fmoc-D-Ala-CH (4.67 g, 15

mmol)、塩化メチレン (50 ml) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (0.08 ml) の懸濁液に、室温攪拌下塩化オキサリル (1.40 ml, 16 mmol) を滴下し、さらに1時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮乾固し、Fmoc-D-Ala-Clを含む油状物を得、さらに精製することなく次の反応に用いた。

【0114】(第2工程) 参考例1で得た7-インドールオキシ酢酸ジエチルアミド (2.46 g, 10 mmol) の塩化メチレン (25 ml) 溶液に、反応系内をアルゴン置換した後、-20 ~ -5°Cに冷却し、臭化メチルマグネシウム/ジエチルエーテルの3モル溶液 (11.7 ml, 35.1 mmol) を滴下した。滴下終了後-20°Cでさらに1時間攪拌した。この反応液を-20 ~ -10°Cに冷却した後、第1工程で得た Fmoc-D-Ala-Cl の塩化メチレン (30 ml) 溶液を滴下し、-20°Cでさらに3時間攪拌した。約0°Cに昇温し、5%塩酸 (25 ml) 中に加え、さらに30分間攪拌した。有機層を分取し、水洗 (25 ml) した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、(R)-3-〔2-(9-フラニルメトキシカルボニル)アミノ〕プロピオニル-7-インドールオキシ酢酸ジエチルアミドを含む油状物 9.92 g を得、さらに精製することなく次の反応に用いた。

【0115】(第3工程) 第2工程で得た油状物のアセトニトリル (40 ml) - 2-プロパノール (2.3 ml) の混合溶液に室温攪拌下水素化ホウ素ナトリウム (1.13 g, 30 mmol) を少しずつ添加した後5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後メタノール (80 ml) を滴下し、反応混合物を減圧下濃縮乾固した。残渣にクロロホルム (200 ml) と水 (100 ml) を加え攪拌した。有機層を分取し、水洗 (100 ml) した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣に2-プロパノール (70 ml) を加え溶解した後シュウ酸 (0.9 g, 10 mmol) の2-プロパノール (9 ml) 溶液を加えた。析出した結晶を濾取、乾燥して標記化合物 (1.35 g, 34%) を白色結晶として得た。融点 158 ~ 163°C

【0116】 $[\alpha]_D^{25} = -41.6'$  ( $c = 1.0$ , N,N-ジメチルホルムアミド);  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.04 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.15 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.16 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.80 (1H, dd,  $J = 14.1$  Hz,  $J = 9.0$  Hz), 3.02 (1H, dd,  $J = 14.1$  Hz,  $J = 5.1$  Hz), 3.35 (1H, m), 3.30 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 3.39 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.90 (2H, s), 6.53 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 6.89 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.14 (1H, s), 7.15 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 11.09 (1H, s).

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**